

*К. Ю. ЛАЗАРЕВ, Ф. А. КОВАЛЕНКО, И. И. ПАВЛЮЧЕНКО, Т. Б. ЗАБОЛОТСКИХ,
Д. В. СИРОТЕНКО*

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА КОМБИНАЦИИ ВАЛСАРТАНА И АМЛОДИПИНА С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНОВ CYP2C9 И CYP11B2 У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Седина, д.4, Краснодар, Россия, 350063.*

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ожирением в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 пациентов с ожирением и сопутствующей АГ 1-2-ой степени, неконтролируемой медикаментозно. Включенные в исследование пациенты получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина в дозах 80-160/5-10 мг/сутки. Всем больным измеряли офисное АД по методике приведенной в рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC, 2013; РМОАГ, 2010) до и через 8 недель терапии. У всех больных брались образцы венозной крови, из которых в последующем выделяли ДНК из лейкоцитов. Амплификация полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2 проводилась в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов (Синтол, Россия) и метода Taq Man (дискриминация аллелей).

Результаты. Показано, что больные с вариантом *1/*2 гена CYP2C9 достоверно чаще достигали целевого уровня АД, чем при наличии полиморфизма *1/*1 (92,8% против 47,3%). При анализе эффективности лечения с учетом полиморфных вариантов гена CYP11B2 наблюдалось достоверно более частое достижение целевого уровня АД при мутантном полиморфизме *2/*2, чем при наличии полиморфизма *1/*2 (76,5% против 50%). Также было установлено, что среди лиц с самым частым полиморфизмом гена CYP2C9 – *1/*1, достигших целевого уровня АД по результатам 8-недельной терапии, наблюдалось достоверное преобладание полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 перед другими его вариантами.

Заключение. Взаимосвязь антигипертензивной эффективности комбинации валсартана и амлодипина с наличием полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2, обнаруженная в нашем исследовании, может быть учтена при лечении пациентов с АГ и ожирением. Вероятно, использование результатов генетического тестирования, как одного из направлений персонализированной медицины, может способствовать оптимизации и повышению эффективности комбинированной фармакотерапии у больных АГ с ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ожирение, полиморфизм генов, ген CYP2C9, ген CYP11B2, комбинированная антигипертензивная терапия

Для цитирования: Лазарев К.Ю., Коваленко Ф.А., Павлюченко И.И., Заболотских Т.Б., Сиротенко Д.В. Взаимосвязь антигипертензивного эффекта комбинации валсартана и амлодипина с различными полиморфными вариантами генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 101-107. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-101-107

For citation: Lazarev K.Yu., Kovalenko F.A., Pavlyuchenko I.I., Zabolotskikh T.B., Syrotenko D.V. Interrelation of antihypertensive effect of combination of valsartan and amlodipine with various polymorphic variants of genes CYP2C9 and CYP11B2 in patients with obesity. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 101-107. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-101-107

K. YU. LAZAREV, F. A. KOVALENKO, I. I. PAVLYUCHENKO, T. B. ZABOLOTSKIKH, D. V. SYROTENKO

INTERRELATION OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF COMBINATION OF VALSARTAN
AND AMLODIPINE WITH VARIOUS POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES CYP2C9 AND CYP11B2
IN PATIENTS WITH OBESITY.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.*

ABSTRACT

Aim. To assess the efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and obesity depending on the polymorphism of CYP2C9 and CYP11B2 genes.

Materials and methods. 80 patients with obesity and concomitant uncontrolled medicamentally arterial hypertension (1-2 stage) were included in our study. These patients took the fixed dose combination of the valsartan and amlodipine in a dose of 80-160/5-10mg per day. Blood pressure of all patients was measured by the procedure mentioned in the recommendations for diagnosis and treatment of arterial hypertension (ESH/ESC, 2013; ПМОАГ, 2010) before and after 8 weeks of treatment. All tested people had venous blood sampling succeeded by DNA extraction from leukocytes. The amplification of the polymorphic variants CYP2C9 and CYP11B2 genes was performed in real time by means of primers and probes (Synthol, Russia) and Taq Man method (allele discrimination).

Results. It is shown that the patients with *1/*2 variant of CYP2C9 gen reached the target level of the arterial blood pressure more often than patients who had polymorphism *1/*1 (92,8% against 47,3%) while analyzing the efficiency of the treatment with account of the polymorphic variants of CYP11B2 gene the reaching of the target level of the arterial blood pressure was seeing more often in the case of mutant polymorphism *2/*2 then in the case of *1/*2 polymorphism (76,5% against 50%). It was also determined that the accurate predominate of *2/*2 polymorphism CYP11B2 gene over other its variants was seeing among the patients with more frequent polymorphism of CYP2C9 – *1/*1 who reached the target level of the arterial blood pressure after 8 weeks of the therapy.

Conclusion. The interrelation between the antihypertensive combination of valsartan and amlodipine with the polymorphism of CYP2C9 and CYP11B2 genes witch was determined in our study can be considered in cases of the treatment of the patients who suffer from arterial hypertension and obesity. Probably, new usage of the genetic testing results as one of the individualized medicine direction may promote the optimization and effectiveness of the combined medical treatment among the patients with arterial hypertension and obesity.

Keywords: arterial hypertension, obesity, gene polymorphic variants, CYP2C9 gene, combined antihypertensive therapy

В последние годы все больше внимания уделяется персонифицированному подходу к лечению больных с различной патологией, основу которого составляют методы направленного пациент-ассоциированного лечебно-диагностического воздействия, учитывающего влияние генетических, внешнесредовых и региональных факторов [1]. В этой связи важным представляется учет генетически детерминированных особенностей реакции человека на введение в организм лекарственных средств, в том числе антигипертензивных препаратов. Показано, что полиморфизм различных генов, участвующих в метаболизме ряда препаратов, может оказывать существенное влияние на их конечный клинический эффект ослабляя или, напротив, усиливая его [2, 3]. Особые трудности при этом возникают у пациентов с коморбидной патологией, в частности с артериальной гипертензией (АГ), метаболическими нарушениями и ожирением, у которых достаточно сложно добиться оптимального антигипертензивного эффекта [4, 5].

Согласно современным рекомендациям, препаратами выбора при таком варианте коморбидной патологии являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [6, 7]. Эффективность этой группы лекарственных средств продемонстрирована в многочисленных и масштабных клинических исследованиях, особенно при назначении в составе двухкомпонентной терапии с блокаторами кальциевых каналов (БКК) [8, 9].

Несмотря на это некоторые больные с ожирением и АГ не достигают целевого уровня АД при

комбинированной терапии БРА и БКК, что может быть объяснено многими факторами, в том числе генетическими особенностями этих пациентов.

За последние годы хорошо изучен такой феномен, как детерминированная генетически индивидуальная чувствительность к препаратам, в том числе и к БРА, связанная с наличием соответствующих полиморфных вариантов генов системы детоксикации ксенобиотиков. Например, с активностью фермента CYP2C9 ряд авторов связывают изменения концентрации и биодоступности некоторых препаратов [10, 11]. Этот фермент кодируется одноименным геном, имеющим в европейской популяции три типа аллелей – *1, называемый еще "диким" (то есть наиболее часто встречающимся) вариантом, и двумя мутантными *2 и *3, гетеро- и гомозиготные комбинации которых и формируют его генетический полиморфизм.

Имеются данные о влиянии разных полиморфизмов CYP2C9 на фармакокинетику БРА. Установлено, что наличие аллелей *2 и *3 часто приводит к замедлению метаболизма лекарственных средств, увеличивая тем самым их концентрацию и снижая клиренс [3, 12, 13, 14]. В таких ситуациях может значительно меняться их действие и клиническая эффективность.

Другим представителем семейства цитохромов P-450, предположительно влияющим на антигипертензивную эффективность некоторых БРА, является альдостеронсинтаза – CYP11B2. Этот фермент активируется при стимуляции ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT1) коры надпочечников ангиотензином II, что приводит к избыточной секреции альдостерона – гормона, одним из основных эффектов которого является повышение АД

[15]. Ген, кодирующий CYP11B2 (альдостеронсинтазу), имеет несколько полиморфных вариантов в зависимости от наличия или отсутствия "мутантного" аллеля T (*2). По данным некоторых авторов, наличие T аллеля ассоциировано с повышением уровня альдостерона в плазме, что связывают с усилением активности альдостеронсинтазы [16, 17]. При этом валсартан, блокируя AT1 рецепторы, не позволяет их стимулировать ангиотензину II.

Таким образом, можно предполагать большую антигипертензивную эффективность препаратов этой группы у пациентов с высокой активностью альдостеронсинтазы. Вместе с тем взаимосвязь между полиморфизмами генов CYP2C9, CYP11B2 и антигипертензивными эффектами лекарственных средств, в том числе блокаторов РААС, недостаточно изучена [12, 13, 18].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования стала оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ожирением в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Материалы и методы

Нами были обследованы 80 русских жителей Краснодарского края, в их числе 52 (65%) женщины и 28 (35%) мужчин.

В исследование включались пациенты с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) и сопутствующей АГ 1-2-ой степени (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии), неконтролируемой медикаментозно. Всем обследованным лицам была разъяснена суть исследования, и было получено информированное добровольное согласие на участие в нем согласно форме, утвержденной локальным этическим комитетом.

При наличии одного из критериев: инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, ишемической болезни сердца с клиническими проявлениями, хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по NYHA, сложных нарушений ритма и проводимости, вторичных АГ, острых и хронических заболеваниях печени, заболеваний почек (ХБП 3-5 стадии), других заболеваний, которые могли обуславливать неблагоприятный прогноз, а также непереносимости или противопоказаний к приему выбранных препаратов – пациенты исключались из исследования.

Всем пациентам проводили общеклиническое и антропометрическое исследование. Измеряли офисное АД по методике приведенной в рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC, 2013; РМОАГ, 2010) [6, 7].

У всех больных брались образцы венозной крови, из которых в последующем выделяли ДНК из лейкоцитов, используя метод фенольно-хлороформной экстракции. Определение полиморфных вариантов исследуемых генов выполняли путем

амплификации в режиме реального времени на амплификаторе Rotor Gene Q. Использовались наборы праймеров, зондов («Синтол», Россия) и метод Taq Man (дискриминация аллелей).

Включенные в исследование пациенты получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина (Вальсакор, KRKA, Словения) в дозах 80-160/5-10 мг/сутки.

При недостаточной эффективности антигипертензивной терапии через 4 недели осуществлялась ее коррекция с увеличением дозы используемых препаратов. Через 8 недель оценивалась динамика офисного систолического и диастолического АД, а также частота достижения больными целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.). В среднем через 8 недель дозы препаратов составили: валсартана – 147,3 мг/сутки; амлодипина – 7,8 мг/сутки.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с использованием компьютерной программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели представлены интерквартильными интервалами и медианами. Достоверность различий количественных показателей оценивалась с помощью критериев Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна – Уитни (для независимых групп). Сравнение выборок по качественным показателям производили с помощью χ^2 -критерия в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень значимости – $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование пациенты исходно достоверно не отличались друг от друга по основным параметрам: офисным цифрам систолического и диастолического АД, индексу массы тела, возрасту, длительности течения АГ, и частоте сердечных сокращений (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика включенных в исследование лиц Clinical characteristics of people enrolled in research

Показатель	Значение
Возраст, годы	64 (55-68)
Длительность АГ, годы	8 (4-10)
ИМТ, кг/м ²	32,7 (31,4-35,1)
Офисное САД, мм рт.ст.	158 (152-162)
Офисное ДАД, мм рт.ст.	93 (87-100)
ЧСС, уд./мин	83 (80-87)

Примечание: здесь и далее: АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2 / Table 2

Динамика офисных значений АД и ЧСС

Dynamics of blood pressure and frequency of heart-throbs office values

Показатель	БРА + БКК	
	До лечения	Через 8 недель лечения
САД, мм рт.ст.	158 (152-162)	135* (125-148)
ДАД, мм рт.ст.	93 (87-100)	83* (77-91)
ЧСС, уд./мин	83 (80-87)	75 (72-81)

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 8 недель лечения.

При оценке динамики систолического и диастолического АД у больных через 8 недель лечения было выявлено статистически значимое его снижение (табл. 2).

Анализ результатов генетического тестирования продемонстрировал следующее распределение полиморфизмов для гена CYP2C9: *1/*1 – у 68,8%, *1/*2 – у 17,5%, *1/*3 – у 13,7% пациентов. Лиц с полиморфизмами *2/*3, *2/*2 и *3/*3 выявлено не было. Для гена CYP11B2 распределение полиморфных вариантов составило: *1/*1 – у 22,5%, *1/*2 – у 35%, *2/*2 – у 42,5% больных (табл. 3).

При определении зависимости эффективности лечения от полиморфизма гена CYP2C9 было установлено, что больные с вариантом *1/*2 достоверно чаще достигали целевого уровня АД, чем при наличии полиморфизма *1/*1 (92,8% против 47,3%) (табл. 4). У обследованных с полиморфизмом CYP2C9*1/*3 была обнаружена такая же тенденция, свидетельствующая о некотором клиническом преимуществе комбинации БРА и БКК при "мутантных" генотипах (90,1% против 47,9%). В связи с тем, что антигипертензивная эффективность при наличии полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 была приблизительно одинакова

(более чем у 90% пациентов), а встречаемость их среди обследованных оказалась редкой, нам представилось возможным рассмотреть результаты лечения этих больных в составе одной группы. При этом выявлено, что количество пациентов, достигших целевого уровня АД было также достоверно больше, чем при наличии полиморфизма CYP2C9 *1/*1 (92% против 47,9%) (табл. 4).

При анализе эффективности лечения с учетом полиморфных вариантов гена CYP11B2 наблюдалось достоверно более частое достижение целевого уровня АД при мутантном полиморфизме *2/*2, чем при наличии полиморфизма *1/*2 (76,5% против 50%). При сравнении обследованных с полиморфизмами CYP11B2 *2/*2 и *1/*1 была выявлена аналогичная тенденция (76,5% против 55,5%), тем не менее не достигшая степени статистической достоверности, по-видимому, из-за небольшого размера выборки (табл. 4).

Учитывая сопоставимую антигипертензивную эффективность при полиморфизмах *1/*1 и *1/*2 гена CYP11B2 (у около 50% пациентов), мы объединили полученные результаты в одну группу. При этом оказалось, что количество пациентов, достигших целевого уровня АД было также достоверно выше при варианте *2/*2, чем при наличии одного из двух других полиморфизмов (76,5% против 52,2%) (табл. 4).

При учете ген-генных взаимодействий установлено, что среди лиц с самым частым полиморфизмом гена CYP2C9 – *1/*1, достигших целевого уровня АД по результатам 8-недельной терапии, наблюдалось достоверное преобладание полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 перед другими его вариантами.

Лечение пациентов с АГ и ожирением представляет значительные трудности и, как правило, базируется на использовании комбинации препаратов [19]. Тем не менее, даже при назначении современных фиксированных и свободных комбинаций в данной ситуации АД контролируется недостаточно часто. Выявление взаимосвязи индивидуальных особенностей эффективности анти-

Таблица 3 / Table 3

Распределение полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2 среди обследованных лиц

Polymorphisms of CYP2C9 and CYP11B2 genes distributing among the surveyed people

Полиморфизм	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм	Количество пациентов n (%)
CYP2C9 *1/*1	55 (68,8)	CYP11B2 *1/*1	18 (22,5)
CYP2C9 *1/*2	14 (17,5)	CYP11B2 *1/*2	28 (35)
CYP2C9 *2/*2	0 (0)	CYP11B2 *2/*2	34 (42,5)
CYP2C9 *1/*3	11 (13,7)	-	-
CYP2C9 *3/*3	0 (0)	-	-
CYP2C9 *2/*3	0(0)	-	-

Частота достижения целевого уровня офисного АД через 8 недель лечения в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2

Frequency of attaining a special purpose level of blood pressure after 8 weeks of therapy depending on polymorphisms of CYP2C9 and CYP11B2 genes

БРА + БКК			
Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм	Количество пациентов n (%)
CYP2C9*1/*1 (n=55)	26 (47,3) ^u	CYP11B2 *1/*1 n=18	10 (55,5)
CYP2C9*1/*2 (n=14)	13 (92,8) ^u	CYP11B2 *1/*2 n=28	14 (50) #
CYP2C9*1/*3 (n=11)	10 (90,1)	CYP11B2 *2/*2 n=34	26 (76,5) # +
CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 (n=25)	21 (92)*	CYP11B2*1/*1 и CYP11B2*1/*2 n=46	24 (52,2)+

Примечание: ^u p<0,05 – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*1 гена CYP2C9;

* p<0,05 – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД пациентов с полиморфизмами *1/*1 и *1/*2, *1/*3 гена CYP2C9;

p<0,05 – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *2/*2 гена CYP11B2;

+ p<0,05 – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД пациентов с полиморфизмами *2/*2 и *1/*2, *1/*3 гена CYP11B2.

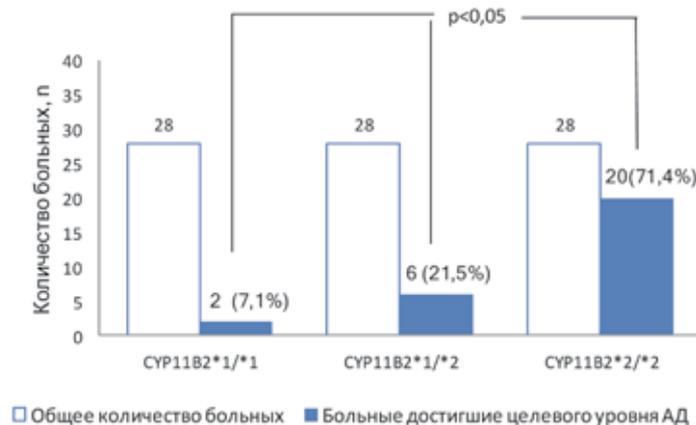


Рисунок. Количество пациентов с полиморфным вариантом гена CYP2C9*1/*1, достигших целевого уровня АД через 8 недель лечения в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2.

Figure. Number of patients with CYP2C9*1/*1 polymorphism attaining a special purpose level of blood pressure after 8 week therapy depending on polymorphisms of CYP11B2 gene.

гипертензивных препаратов с конкретными полиморфизмами генов CYP2C9 и CYP11B2 представляется актуальным направлением, позволяющим персонализировать и оптимизировать фармакотерапию АГ, в том числе у пациентов с ожирением.

С учетом этого нами была оценена эффективность фиксированной комбинации валсартана и амлодипина в зависимости от наличия полиморфных вариантов гена CYP2C9 и CYP11B2 (отдельно и в совокупности) у больных АГ с ожирением.

Оказалось, что у лиц с гетерозиготными генотипами *1/*2 и *1/*3 CYP2C9 через 8 недель комбинированной терапии целевые значения АД ре-

гистрировались достоверно чаще по сравнению с пациентами, имеющими полиморфный вариант *1/*1.

Полученные результаты можно объяснить тем, что при наличии аллелей *2 и *3 образуется так называемый «медленный» вариант фермента CYP2C9. Наличие подобной генотипической особенности ассоциировано с замедлением биотрансформации препаратов, в том числе валсартана, и снижению клиренса, что может способствовать увеличению его концентрации в крови и накоплению в тканях [10, 11, 14]. Следовательно, увеличивается длительность действия валсартана и, как

результат, отмечается «усиление» его антигипертензивного эффекта.

В то же время у больных с полиморфизмом *1/*1 гена CYP2C9 эффективность комбинированной терапии можно расценивать как недостаточно высокую, так как целевые значения офисного АД отмечались менее, чем в половине случаев. Возможно, это обусловлено особенностями метаболизма валсартана при наличии подобного полиморфизма – концентрации препарата в периферической крови и тканях недостаточно для достижения оптимального эффекта.

Вместе с тем обращало на себя внимание более частое достижение целевого уровня АД на фоне терапии комбинацией валсартана и амлодипина в группе больных с полиморфизмом CYP11B2 *2/*2 в сравнении с лицами с двумя другими полиморфизмами этого гена – *1/*1 и *1/*2. Известно, что при наличии полиморфизма *2/*2 имеет место более высокая активность альдостеронсинтазы, кодируемой геном CYP11B2 [20]. Вероятно, в условиях повышенного синтеза альдостерона при данном полиморфизме у валсартана есть возможность максимально реализовать свой «антиальдостероновый» эффект [21].

Таким образом, у больных АГ с ожирением и наличием полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9, а также полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 можно ожидать значимый антигипертензивный эффект комбинированной терапии, включающей валсартан и амлодипин.

Заклучение

Взаимосвязь антигипертензивной эффективности комбинации валсартана и амлодипина с наличием полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2, обнаруженная в нашем исследовании, может быть учтена при лечении пациентов с АГ и ожирением. Вероятно, использование результатов генетического тестирования, как одного из направлений персонализированной медицины, может способствовать оптимизации и повышению эффективности комбинированной фармакотерапии у больных АГ с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jain K.K. *Textbook of Personalized Medicine*. New York: Springer; 2009. 419 p.
- Sanderson S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet. Med.* 2005; 7(2): 97-104. DOI: 10.1097/01.GIM.0000153664.65759.CF.
- Cabaleiro T., Román M., Ochoa D. Evaluation of the Relationship between Sex, Polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013; 41(1): 224-229. DOI: 10.2174/1389200217666160524143843.
- Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Скибицкий А.В. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболи-

ческим синдромом. *Кардиология*. 2016; 56(10): 35-40. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40>. [Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Syrotenko D.V., Skibitsky A.V. Chronotherapeutic aspects of effectiveness of azilsartan medoxomil as part of a combined therapy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Cardiology*. 2016; 56(10): 35-40. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40>].

5. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В. Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. *Системные гипертензии*. 2015; 12(1): 26-31. [Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Skibitsky A.V., Syrotenko D.V. The efficacy of fixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2015; 1: 26-31].

6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension/ The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281-357.

7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5-26. [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic Hypertension*. 2010; 3: 5-26].

8. Shirley M., McCormack P.L. Perindopril/amlodipine (Prestalia®): a review in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015; 15(5): 363-70. DOI: 10.1007/s40256-015-0144-1.

9. Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R., et al. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(10): 1937-45. DOI: 10.1185/03007995.

10. Schmidt B, Schieffer B. Angiotensin II AT1 receptor antagonists. Clinical implications of active metabolites. *J Med Chem*. 2003; 46: 2261-2270. DOI: 10.1021/jm0204237.

11. Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf*. 2003; 26: 707-720.

12. Yang R., Luo Z., Liu Y. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: Role of Human Cytochromes P450. *Curr Drug Metab*. 2016; 17(7): 681-91. DOI: 10.2174/1389200217666160524143843.

13. Guo G., Zhao Y., Chai J. Effectiveness evaluation of cardiovascular drugs based on CYP2C9 target protein. *Pak J Pharm Sci*. 2015; 28(4): 1545-9.

14. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT II: особенности валсартана. *Медицинский совет*. 2014; 17: 66-71. [Leonova M.V. Clinical pharmacology of angiotensin II receptor blockers: valsartan. *Medicinskiy sovet*. 2014; 17: 66-71].

15. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Whaley-Connell A. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2010; 52: 401-409. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.004.

16. Nejatizadeh A., Kumar R., Stobdan T. et al. CYP11B2 gene haplotypes independently and in concurrence with aldosterone and aldosterone to renin ratio increase the risk of hypertension. *Clin. Biochem*. 2010; 43(1-2): 136-41. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.09.015.

17. Newton-Cheh C. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension*. 2007; 49: 846-856. DOI: 10.1161/01.HYP.0000258554.87444.91.

18. Ji X., Qi H., Li D. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 1173-1177.

19. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С. Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствительности. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22(4): 370-381. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381. [Fendrikova A.V., Skibitsky

V.V., Garkusha E.S. Gender differences in antihypertensive efficiency of combined pharmacotherapy in patients with resistant hypertension and abdominal obesity in relation to salt sensitivity. *Arterial Hypertension*. 2016; 22(4): 370-381. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381.]

20. Freitas S. Analysis of rennin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms resistant hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(3): 309-16.

21. Максимов М.Л. Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл у пациентов с хронической трансплантационной нефропатией и артериальной гипертензией. *Клиническая нефрология*. 2010; 5: 53-56.

Поступила / Received 14.02.2018

Принята в печать / Accepted 26.03.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Коваленко Фёдор Андреевич; тел.: +7(918)670-45-41; e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru; Россия, 350033, г. Краснодар, ул. Чехова, д. 6, кв. 152.

Corresponding author: Fyedor A. Kovalenko; tel.: +7(918)670-45-41; e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru; 6/152, Chekhova str., Krasnodar, Russia, 350033.